

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(11)Publication number : **2003-048846**(43)Date of publication of application : **21.02.2003**

(51)Int.Cl.

**A61K 35/78****A61K 7/00****A61K 7/02****A61K 7/48****A61K 7/50****A61P 17/16****A61P 43/00**(21)Application number : **2001-264932**(71)Applicant : **KOEI KOGYO KK**(22)Date of filing : **31.07.2001**(72)Inventor : **HONDA HIDEKO  
MURATA KAZUE  
YAMAKI HIDEHIKO****(54) COLLAGENASE INHIBITOR AND ANTIAGING COSMETIC****(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a collagenase inhibitor having excellent activities for inhibiting the collagenase activity, and preventing the prophylaxis and the amelioration of aging of the skin, and further to provide an antiaging cosmetic.

**SOLUTION:** The collagenase inhibitor or the antiaging cosmetic contains a solvent extract of a plant selected from Filipendula multijuga, Viscum album, a leaf of jojoba, a leaf of lotus and red clover.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-48846

(P2003-48846A)

(43) 公開日 平成15年2月21日 (2003.2.21)

(51) IntCl<sup>7</sup>

識別記号

F I

テ-マコ-ト\* (参考)

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

C 4 C 0 8 3

H 4 C 0 8 8

J

7/00

7/00

K

M

審査請求 未請求 請求項の数 2 書面 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2001-264932(P2001-264932)

(22) 出願日

平成13年7月31日 (2001.7.31)

(71) 出願人 599000212

香栄興業株式会社

東京都千代田区神田淡路町2丁目23番地

(72) 発明者 本多 秀子

東京都千代田区神田淡路町2丁目23番地

香栄興業株式会社内

(72) 発明者 村田 一恵

東京都千代田区神田淡路町2丁目23番地

香栄興業株式会社内

(72) 発明者 八巻 英彦

東京都千代田区神田淡路町2丁目23番地

香栄興業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コラゲナーゼ阻害剤及び抗老化化粧料

(57) 【要約】

【課題】優れたコラゲナーゼ活性阻害作用を有し、皮膚の老化を防止・予防・改善するコラゲナーゼ阻害剤及び抗老化化粧料を提供する。

【解決手段】シモツケソウ、ヤドリギ、ホホバ葉、蓮葉、レッドクローバーから選ばれる植物の溶媒抽出物を有効成分とするコラゲナーゼ阻害剤及び抗老化化粧料。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】シモツケソウ、ヤドリギ、ホホバ葉、蓮葉、レッドクローバーよりなる群の1種又は2種以上の溶媒抽出物を有効成分とするコラゲナーゼ阻害剤。

【請求項2】請求項1のコラゲナーゼ阻害剤を配合してなる抗老化化粧品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚の老化防止に有効な優れたコラゲナーゼ阻害活性を有するコラゲナーゼ阻害剤及びコラゲナーゼ阻害剤を用いた抗老化化粧品に関する。

## 【0002】

【従来の技術】老化皮膚では、線維芽細胞の活性低下に伴い、真皮マトリックス成分であるコラーゲン線維、エラスチン線維、酸性ムコ多糖の質的、量的な変化が起こる。コラーゲン線維は異常な老化架橋が形成されるため硬直化し、本来の弾力性に富む張りが失われる。エラスチン線維は変性崩壊し、変わってアミノ酸組成の異なるエラスチンが代償性に生産されて機能障害が進行する。その結果皮膚は柔軟性を失って、シワやたるみが発生する。これら生理的老化皮膚では、増殖能の低下、生理的機能低下が観察されるのに対して、光老化皮膚では、線維芽細胞が増大増殖し、コラーゲン産生能も亢進しているという。この著しい対照を最もよく表す特徴の一つは皮膚の厚さで、光老化した顔面皮膚は強く肥厚するが、前腕内側の生理的老化皮膚は、徐々に薄くなるのが常である。ヒト皮膚の老化を考えるとこれら相反した現象に対応した防御法を用いなければならない。近年研究が進み組織の構築や恒常性の維持に重要な役割を果たすと考えられるさまざまなマトリキシンファミリーのマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が精製されてきた。これらマトリックスメタロプロテアーゼのなかのコラゲナーゼ、即ちMMP-1、MMP-8、MMP-13、MMP-18がこれまで確認されているが、特にMMP-1は、皮膚真皮マトリックスの主な構成成分であるコラーゲンI、IIIを分解し、皮膚の老化に深く関与している。コラーゲンの変性、減少は、コラーゲン分解酵素であるコラゲナーゼの過剰発現によって起こり、従ってコラゲナーゼの活性を抑制することは、皮膚に弾力性やハリを与え、皮膚の老化防止に重要である。現在まで、これら皮膚老化を予防する目的でいくつかのコラゲナーゼ阻害剤やMMP阻害剤が開発されてきた(特開平9-40552、特開平10-194982、特開平11-71294、特開11-79970、特開平11-147833、特開平11-315008、特開平2000-154131、特開平2000-159631、特開平2000-191512、特開平2000-212058、特開平2000-256176、特開平11-79971、特開平2000-191487、特

開平2000-256122、特開平2000-319155、特開平2001-139466、特開平2001-192316、特開平2001-192317)。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これまでのコラゲナーゼ阻害剤は、効果は必ずしも十分でなく製品への配合では、有効な結果を得るに至っていない。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、シモツケソウ、ヤドリギ、ホホバ葉、蓮葉、レッドクローバーよりなる群の1種又は2種以上の溶媒抽出物を有効成分とするコラゲナーゼ阻害剤及びこれらを配合した抗老化化粧品を提供するものである。

【0005】本発明で用いられるシモツケソウとは、バラ科(Rosaceae)セイヨウナツユキソ(Filipendula ulmaria Maxim)の花である。

【0006】本発明で用いられるヤドリギとは、セイヨウヤドリギ(Viscum album L.)、ヤドリギ(Viscum album L. var. coloratum)の茎葉である。

【0007】本発明で用いられるホホバ葉とは、ホホバ(Simmondsia chinensis Schneider)の葉である。

【0008】本発明で用いられる蓮葉とは、スイレン科(Nymphaeaceae)ハス(Nelumbo Druce)の葉である。

【0009】本発明で用いられるレッドクローバーとは、マメ科アカツメクサTrifolium pratense L.の花である。

【0010】本発明で用いられる抽出物の調製方法は特に限定されないが、例えば種々の溶媒を用い、低温から加温下において抽出する方法があげられる。

【0011】具体的に抽出溶媒としては、水、メタノール、エタノール等の低級一価アルコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等の液状多価アルコール、酢酸エチル等の低級アルキルエステルが例示され、これらの一種又は二種以上の混合溶媒を用いることができる。

【0012】本発明で使用する抽出物は、そのまま用いてもよいが、必要に応じて過濃縮してもよい。また、抽出物をカラムクロマト法、向流分配法等により、分画、精製して用いることもできる。

【0013】更に、上記のものを減圧乾燥又は凍結乾燥した後、粉末又はペースト状に調製し、適宜製剤化して用いることもできる。

【0014】(抽出物製造例1)シモツケソウ抽出物の製造

シモツケソウ100gに50vol%エタノール溶液1000gを加え、50℃にて8時間抽出し、冷後、ろ過

してシモツケソウ抽出物を製する。製品の蒸発残留物は、1.83%であった。

【0015】(抽出物製造例2)ヤドリギ抽出物の製法  
ヤドリギ100gに70vol%エタノール2000gを加え、室温で5日間抽出する。これをろ過し、濃縮乾固する。50重量% (以下、単に「%」で示す) 1, 3-ブチレングリコール溶液1000gに加熱溶解し、ヤドリギ抽出物を製する。製品の蒸発残留物は、1.15%であった。

【0016】(抽出物製造例3)ホホバ葉抽出物の製法  
ホホバ葉200gに50vol%エタノール溶液2000gを加え、60℃にて8時間攪拌抽出を行い、冷後ろ過した後、濃縮し、合成吸着体ダイヤイオンHP-20を充填したカラムに通液する。水洗後、50vol%エタノール溶液にて溶出し、溶出液を減圧乾固後、30%エタノール溶液300gに溶解し、ホホバ葉抽出物を製する。製品の蒸発残留物は、2.38%であった。

【0017】(抽出物製造例4)蓮葉抽出物の製法  
蓮葉100gに30vol%エタノール溶液2000gを加え、50℃にて8時間抽出する。これをろ過し、ろ液を減圧下、濃縮乾固する。乾固物を50% 1, 3-ブチレングリコール1000gに溶解した後、ろ過して蓮葉抽出物を製する。製品の蒸発残留物は、2.32%であった。

【0018】(抽出物製造例5)レッドクローバー抽出物  
レッドクローバー200gに50vol%エタノール溶液2000gを加え、50℃にて8時間抽出する。冷後ろ過した後、濃縮し、合成吸着体ダイヤイオンHP-20を充填したカラムに通液する。水洗後、50vol%エタノール溶液にて溶出し、溶出液を減圧乾固後、50% 1, 3-ブチレングリコール溶液300gに溶解し、ホホバ葉抽出物を製する。製品の蒸発残留物は、2.17%であった。

【0019】本発明の抽出物は、コラゲナーゼ阻害剤としてそのまま利用できるほか、抗老化化粧料として皮膚外用剤、浴用剤にも配合できるが、その配合量は特に規定するものではない。配合する製品の種類、性状、品質、期待する効果の程度により異なるが、乾燥固形物に換算して好ましくは、0.0001~10.0%、特に0.001~5.0%が効果の面から好ましい。

【0020】本発明のコラゲナーゼ阻害剤及び配合してなる抗老化化粧料は、必要に応じて、本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、医薬部外品、化粧品などに使用される成分や添加剤を併用して製造することができる。これらの添加成分の具体例を示すと次のとおりである。

【0021】界面活性剤としては、石けん用素地、脂肪酸石けん、高級アルキル硫酸エステル、アルキルエーテル硫酸エステル塩、N-アシルサルコシン酸、高級脂肪

酸アミドスルホン酸塩、リン酸エステル塩、スルホコハク酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、N-アシルグルタミン酸塩、高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩、硫酸化油、POEアルキルエーテルカルボン酸塩、POEアルキルア릴エーテルカルボン酸塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸塩、N-バルミトイルアスバラギン酸ジトリエタノールアミン、カゼインナトリウム等のアニオン界面活性剤。アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルピリジウム塩、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノニウム塩、ジアルキルモルホニウム塩、POEアルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等のカチオン界面活性剤。イミダゾリン系界面活性剤、ベタイン系界面活性剤等の両性界面活性剤。ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体等の親油性非イオン界面活性剤。POEソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビット脂肪酸エステル、POEグリセリン脂肪酸エステル、POE脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POEアルキルフェニルエーテル、POE・POPアルキルエーテル、テトラPOE・テトラPOPエチレンジアミン縮合物、POE硬化ヒマシ油誘導体、POEミツロウ・ラノリン誘導体、アルカノールアミド、POEプロピレングリコール脂肪酸エステル、POEアルキルアミン、POE脂肪酸アミド、ショ糖脂肪酸エステル等の親水性非イオン界面活性剤が挙げられる。

【0022】油類としては、アボカド油、オリーブ油、ゴマ油、ツバキ油、月見草油、タートル油、マカデミアンナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、ナタネ油、卵黄油、バーシック油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、アマニ油、サフラワー油、綿実油、エノ油、大豆油、落花生油、茶実油、カヤ油、コメヌカ油、キリ油、ホホバ油、カカオ脂、ヤシ油、馬油、バーム油、バーム核油、牛脂、羊脂、豚脂、ラノリン、鯨口ウ、ミツロウ、カルナウバロウ、モクロウ、キャンデリラロウ、スクワラン等の動植物油及びその硬化油。流動パラフィン、ワセリン等の鉱物油。トリバルミチン酸グリセリン等の合成トリグリセリンがある。

【0023】高級脂肪酸としては、例えばラウリン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、イソステアリン酸、ウンデシン酸、トール酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエ

10

20

30

40

50

ン酸などがある。高級アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セトステアリルアルコール、ホホバアルコール、ラノリンアルコール、バチルアルコール、2-デシルテトラセシノール、コレステロール、フィトステロール、イソステアリルアルコール等がある。合成エステルとしては、例えば、オクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、ジメチルオクタン酸、乳酸セチル、乳酸ミリスチル等がある。シリコーンとしては、例えば、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン、デカメチルシクロポリシロキサン等の環状ポリシロキサン、シリコーン樹脂等の三次元網目構造のもの等がある。

【0024】保湿剤としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ヘキシレングリコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、アテロコラーゲン、尿素、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、d1ピロリドンカルボン酸塩、可溶性コラーゲン、等のほか、各種動植物抽出物、酵母抽出物等がある。

【0025】紫外線吸収剤としては、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸誘導体等の安息香酸系紫外線吸収剤、ホモメンチル-N-アセチルアントラニレート等のアントラニル酸系紫外線吸収剤、アミルサシリレート等のサリチル酸系紫外線吸収剤、オクチルシンナメート等の桂皮酸系紫外線吸収剤、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤、4-メチルベンジリデンカンファー、3-ベンジリデンカンファー、2-フェニル-5-メチルベンゾキサゾール等がある。

【0026】ビタミン類としては、例えば、ビタミン油、レチノール等のビタミンA類、リボフラビン等のビタミンB2類、ピリドキシン塩酸塩等のビタミンB6類、L-アスコルビン酸等のビタミンC類、パントテン酸カルシウム等のパントテン酸類、エルゴカルシフェノール等のビタミンD類、ニコチン酸アミド等のニコチン酸類、酢酸トコフェノール等のビタミンE類、ビタミンP、ピオチン等がある。

【0027】天然水溶性高分子としては、例えば、アラビアガム、トラガントガム、ガラクトン、グアガム、キャロブガム、カラヤガム、カラギーナン、ペクチン、カンテン、クインシード、アルゲコロイド、デンプン、キサンタンガム、デキストラン、サクシノグルカン、ブルラン、コラーゲン、カゼイン、ヒアルロン酸、アルブ

ミン、ゼラチンなどがある。半合成水溶性高分子としては、例えば、メチルセルロース、ニトロセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース系高分子、カルボキシメチルデンプン等のデンプン系高分子、アルギン酸ナトリウム等のアルギン酸系高分子等がある。合成水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー等のビニル系高分子、ポリエチレングリコール2000等のポリオキシエチレン系高分子、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体等の共重合高分子系、ポリアクリルアミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー等がある。

【0028】粉末成分としては、例えば、タルク、カオリン、雲母、セリサイト、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、シリカ、硫酸バリウム、焼セッコウ、フッ素アパタイト、セラミックパウダー等の無機粉末、ナイロン粉末、ポリエチレン粉末、ポリスチレン粉末、セルロース粉末等の有機粉末などがある。色素剤としては、二酸化チタン、酸化鉄、カーボンブラック、コバルトバイオレット等の無機顔料、赤色201号、赤色3号、黄色205号、黄色4号等の有機顔料、クロロフィル、リボフラビン、β-カロチン等の天然色素、ベニバナ、ウコン等の植物抽出物色素等がある。防腐剤としては、安息香酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、パラオキシ安息香酸エステル、塩化ベンザルコニウム、ヒノキチオール、レゾルシン、エタノール等がある。酸化防止剤としては、トコフェノール、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸エステル等がある。キレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、クエン酸等がある。

【0029】さらに、抗菌、細胞賦活、保湿、皮脂分泌調整、消炎、収斂、抗酸化、美白、活性酸素抑制、抗アレルギー等の生理活性作用を有する植物抽出物及びこれらの抽出分画、精製物を併用することもできる。また、上記の他、香料、アルコール、水等を適宜配合することができる。

【0030】本発明のコラゲナーゼ阻害剤及びこれを配合してなる抗老化化粧品は、一般皮膚化粧品に限定されるものではなく、医薬品、医薬部外品、薬用化粧品等を包含するものである。本発明の皮膚外用剤組成物の剤型は、可溶化系、乳化系、粉末分散系等何れでもよく、用途も、化粧水、乳液、クリーム、パック等の基礎化粧品、ファンデーション等のメークアップ化粧品、シャンプー、リンス、石けん、ボディシャンプーなどのトイレットリー製品、浴用剤等を問わない。

【0031】次に実施例をあげて説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

【0032】(試験例1) コラゲナーゼ阻害活性の評価 Wunsch-Heidrich法を一部変更した方法

10

20

30

40

50

(薬学雑誌118, 423-429, 1998)により測定した。コラゲナーゼは、Sigma社製Type I Vを5mg/mLとし100μLずつ分注し凍結保存する。使用時に50倍希釈し0.1mg/mLとして使用した。コラゲナーゼ合成基質は、PZ-ペプチド(Pz-Pro-Leu-Gly-Pro-D-Arg-OH, Bachem社製)0.5mg/mLに調製した。希釈液は、ともに0.1Mトリス緩衝液(pH7.1, 20mM CaCl<sub>2</sub>を含有)を使用した。試験溶液は、各植物の乾燥物50gに50vol%エタノール溶液を加え、50℃にて8時間抽出後、ろ過、濃縮後凍結乾燥したものを1mg/mLに精製水にて溶解したものを使用した。

【0033】(試験方法)合成基質400μL、コラゲナーゼ50μL、試験試料50μLを加え、37℃にて30分間反応させた後、25mMクエン酸溶液1mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチル5mLを加えて激しく振とうさせた後、3000rpmにて遠心分離した。酢酸エチル層をとり、320nmで吸光度を測定した。

【0034】測定結果より次式によりコラゲナーゼ阻害率を算出した。

$$\text{コラゲナーゼ阻害率}(\%) = [1 - (A - B) / (C - D)] \times 100$$

A: 試料溶液添加、コラゲナーゼ添加時の吸光度

B: 試料溶液添加、コラゲナーゼ無添加時の吸光度

C: 試料無添加、コラゲナーゼ添加時の吸光度

D: 試料無添加、コラゲナーゼ無添加時の吸光度

ただし、各無添加のときには、それぞれの精製水、緩衝\*

(成分)

(成分)	(重量%)
(1) ホホバ油	3.0%
(2) スクワラン	2.0%
(3) メチルポリシロキサン	0.5%
(4) ステアリルアルコール	0.5%
(5) セチルアルコール	0.5%
(6) トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	12.5%
(7) モノステアリン酸グリセリル	5.0%
(8) モノステアリン酸ジグリセリル	1.5%
(9) モノステアリン酸デカグリセリル	3.0%
(10) パラオキシ安息香酸プロピル	0.1%
(11) キサントタンガム	0.1%
(12) シモツケソウ抽出物(製造例1)	3.0%
(13) グリセリン	1.0%
(14) 1,3-ブチレングリコール	5.0%
(15) パラオキシ安息香酸メチル	0.2%
(16) 精製水	62.0%
(17) 香料	0.1%

【0039】(実施例2~6)実施例1のシモツケソウ抽出物に換えてヤドリギ抽出物(製造例2)としたものを実施例2、同様にホホバ葉抽出物(製造例3)とした

\*液を代わりに用いた。各阻害率を表1に示す。

【0035】

【表1】

	試験試料	阻害率
1	シモツケソウ	65.3%
2	ヤドリギ	49.2%
3	ホホバ葉	53.9%
4	蓮葉	32.6%
5	レッドクローバー	34.7%

【0036】(試験例2)皮膚の抗老化試験

皮膚の抗老化効果を調べるために、下記実施例1~5、比較例1に示す組成の化粧料を用いて、以下の方法により、しわに対する改善効果と、肌のはり、たるみに対する改善効果について評価試験を行った。

【0037】無作為に抽出した年齢40~50歳の健康な女性60名を被験者とし、各12名ずつ実施例及び比較例化粧料を顔面皮膚に連日2ヶ月使用した後、しわに対する改善効果と肌のはり、たるみに対する改善効果について調べた。

【0038】(実施例1)クリーム

下記成分(1)~(10)、別に下記成分(11)~(16)を75℃に加温溶解しそれぞれA液及びB液とする。A液にB液を加えて乳化し、攪拌しながら50℃まで冷却し、成分(17)を加え、クリームを調製した。

(成分)	(重量%)
(1) ホホバ油	3.0%
(2) スクワラン	2.0%
(3) メチルポリシロキサン	0.5%
(4) ステアリルアルコール	0.5%
(5) セチルアルコール	0.5%
(6) トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	12.5%
(7) モノステアリン酸グリセリル	5.0%
(8) モノステアリン酸ジグリセリル	1.5%
(9) モノステアリン酸デカグリセリル	3.0%
(10) パラオキシ安息香酸プロピル	0.1%
(11) キサントタンガム	0.1%
(12) シモツケソウ抽出物(製造例1)	3.0%
(13) グリセリン	1.0%
(14) 1,3-ブチレングリコール	5.0%
(15) パラオキシ安息香酸メチル	0.2%
(16) 精製水	62.0%
(17) 香料	0.1%

ものを実施例3、同様蓮葉抽出物(製造例4)としたものを実施例4、同様にレッドクローバー抽出物(製造例5)としたものを実施例5とした。

【0040】（比較例1）クリーム実施例1において、シモツケソウ抽出物3.0%を精製水3.0%に代えた以外は、実施例1と同様にしてクリームを調製した。

【0041】「しわに対する改善効果」目尻のしわの状態を視覚評価した。

（判定基準）

有効：しわがかなり目立たなくなった

やや有効：しわが以前より目立たなくなった

効果なし：変化なし

\*「肌のはり、たるみに対する改善効果」肌のはり、たるみを視覚評価した。

（判定基準）

有効：使用前に比べ肌にはりがあり、たるみがない

やや有効：使用前に比べ肌にややはりがあり、たるみが

減少した

効果なし：変化なし

【0042】

\*【表2】

試験試料	判定	しわに対する改善効果	肌のはり、たるみに対する改善効果
実施例1	有効	6	7
	やや有効	6	4
	効果なし	0	1
実施例2	有効	3	2
	やや有効	7	7
	効果なし	2	3
実施例3	有効	6	7
	やや有効	6	5
	効果なし	0	0
実施例4	有効	4	4
	やや有効	6	7
	効果なし	2	1
実施例5	有効	5	5
	やや有効	7	6
	効果なし	0	1
比較例1	有効	0	0
	やや有効	4	7
	効果なし	5 6	5 3

【0043】表2から明らかなように、実施例1～5のクリームを用いた場合には、比較例1のクリームを用いた場合よりも、目尻のしわ及び肌のはり、たるみの点で改善されていることが認められた。これにより、シモツケソウ抽出物、ヤドリギ抽出物、ホホバ葉抽出物、蓮葉抽出物、レッドクローバー抽出物を配合した化粧料には、抗老化作用のあることが確認された。

※

（成分）

（1）クインスードエキス

（2）グリセリン

（3）1, 3-ブチレングリコール

（4）シモツケソウ抽出物（製造例1）

（5）ポリオキシエチレンソルビタンラウリン酸エステル

（6）エチルアルコール

（重量％）

8.0%

3.0%

5.0%

2.0%

1.2%

5.0%

※【0044】以下にさらに、本発明の処方例を示す。

【0045】（実施例6）化粧水

下記成分（5）～（8）を混合溶解させA液とし、これとは別に下記成分（1）～（4）及び（9）を混合溶解させてB液とし、A液とB液を均等に混合し、化粧水を調整した。

11

12

- (7) パラオキシ安息香酸メチル  
(8) 香料  
(9) 精製水

0.2%  
0.1%  
75.5%

【0046】(実施例7) 乳液  
下記成分(1)～(10)、別に(11)～(14)及び(16)を75℃で加熱溶解させてそれぞれA液及び\*

\* B液とし、A液にB液を加えて乳化し、攪拌しながら50℃まで冷却し、成分(15)を加え、乳液を調製した。

(成分)	(重量%)
(1) ホホバ油	1.0%
(2) スクワラン	2.0%
(3) ベヘニルアルコール	1.0%
(4) トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	2.0%
(5) テトラグリセリン縮合シリノレイン酸	0.1%
(6) モノオレイン酸プロピレングリコール	0.5%
(7) モノステアリン酸グリセリン	1.0%
(8) モノミリスチン酸ヘキサグリセリル	1.0%
(9) モノミリスチン酸デカグリセリル	0.5%
(10) パラオキシ安息香酸プロピル	0.1%
(11) クインスシードエキス	5.0%
(12) ヤドリギ抽出物(製造例2)	2.0%
(13) ホホバ葉抽出物(製造例3)	2.0%
(14) 1,3-ブチレングリコール	3.0%
(15) 香料	0.1%
(16) 精製水	78.7%

【0047】(実施例8) 石けん

※ ※石けん製造の定法により下記成分を混合し製した。

(成分)	(重量%)
(1) 石けん素地	53.2%
(2) スクロール	19.4%
(3) ホホバ油	0.25%
(4) シモツケソウ抽出物(製造例1)	2.5%
(5) ホホバ葉抽出物(製造例3)	2.5%
(6) 濃グリセリン	6.5%
(7) ヒドロキシエタンジホスホン酸	0.15%
(8) 常水	15.5%

【0048】(実施例9) クレンジングジェル  
下記成分(1)～(3)、別に(4)～(6)及び(8)を70℃に加熱溶解させてそれぞれA液及びB液★

★とし、A液にB液を加えて均一になるまで攪拌する。攪拌しながら50℃まで冷却し、成分(7)を加えてクレンジングジェルを製した。

(成分)	(重量%)
(1) モノミリスチン酸ヘキサグリセリル	20.0%
(2) 流動パラフィン	58.8%
(3) パラオキシ安息香酸エステル	0.3%
(4) 蓮葉抽出物(製造例4)	0.5%
(5) レッドクローバー抽出物(製造例5)	0.5%
(6) 濃グリセリン	5.9%
(7) ソルビトール	5.0%
(8) 香料	0.1%
(9) 精製水	8.9%

【0049】(実施例10) バック剤  
A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相☆

☆を加えて可溶化し、次いでC相を加えて均一に溶解し、製する。

(成分)	(重量%)
(A相) ジブプロレングリコール	5.0%



13

14

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	5.0%
(B相) オリーブ油	5.0%
酢酸トコフェノール	0.2%
パラオキシ安息香酸エステル	0.2%
(C相) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03%
ポリビニルアルコール	13.0%
ホホバ葉抽出物(製造例3)	1.0%
レッドクローバー抽出物(製造例5)	1.0%
エタノール	7.0%
精製水	62.77%

【0050】(実施例11) 乳化型ファンデーション  
下記成分(1)～(6)を十分に混合粉碎した粉末部を  
Aとし、(7)(8)をB液、(9)～(12)及び  
(14)をC液とする。C液を加熱攪拌後、Aを添加し\*

\* ホモミキサー処理し、さらに過熱混合したB液を加えて  
ホモミキサー処理する。攪拌しながら50℃まで冷却  
し、(13)を加え、さらに室温まで冷却して製する。

(成分)

(重量%)

(1) 二酸化チタン	10.3%
(2) セリサイト	5.4%
(3) カオリン	3.0%
(4) 黄色酸化鉄	0.7%
(5) ベンガラ	0.4%
(6) 黒色酸化鉄	0.2%
(7) デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5%
(8) 流動パラフィン	8.5%
(9) セスキオレイン酸ソルビタン	3.0%
(10) ホホバ葉抽出物(製造例3)	1.5%
(11) 1,3-ブチレングリコール	5.0%
(12) パラオキシ安息香酸エステル	0.2%
(13) 香料	0.2%
(14) 精製水	50.1%

【0051】(実施例12) 固形ファンデーション 30※これに(8)～(14)を加え、よく混練して製する。  
下記成分(1)～(7)をブレンダーで均一に混合し、※

(成分)

(重量%)

(1) タルク	42.4%
(2) カオリン	15.5%
(3) セリサイト	10.0%
(4) 亜鉛華	7.0%
(5) 二酸化チタン	3.8%
(6) 黄色酸化鉄	2.9%
(7) 黒色酸化鉄	0.2%
(8) スクワラン	8.0%
(9) イソステアリン酸	4.0%
(10) モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	3.0%
(11) オクタン酸イソセチル	2.0%
(12) シモツケソウ抽出物(製造例1)	1.0%
(13) パラオキシ安息香酸エステル	0.1%
(14) 香料	0.1%

【0052】上記実施例6～12の化粧料は、いずれも  
皮膚の抗老化効果に優れるものであった。

【0053】

【発明の効果】以上に説明したように、本発明のコラゲ

ナーゼ阻害剤及び抗老化化粧料は、優れたコラゲナー  
ゼ阻害活性を有し、皮膚の老化の防止、改善し、弾力の  
ある、しわやたるみのない、若々しい肌の状態を維持す  
ることができる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 K	7/00	A 6 1 K	7/00
	7/02		U
	7/48		W
	7/50		Z
A 6 1 P	17/16	A 6 1 P	17/16
	43/00		43/00
	I 1 1		I 1 1

F ターム (参考) 4C083 AA111 AA112 AB212 AB232  
 AB242 AB352 AB432 AB442  
 AC022 AC072 AC102 AC122  
 AC132 AC352 AC392 AC422  
 AC432 AC442 AC482 AC892  
 AD042 AD112 AD152 AD172  
 AD352 AD662 BB51 CC04  
 CC05 CC07 CC12 CC23 DD23  
 DD27 DD31 DD41 EE06 EE07  
 EE12  
 4C088 AB12 AB39 AB51 AB59 AC03  
 AC05 BA08 CA03 CA11 MA02  
 MA06 MA07 MA22 MA28 MA34  
 MA63 NA14 ZA89 ZB22 ZC20

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**